

REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Atti amministrativi

GIUNTA REGIONALE

Atto del Dirigente DETERMINAZIONE

Num. 5866 del 02/04/2019 BOLOGNA

Proposta: DPG/2019/6219 del 02/04/2019

Struttura proponente: SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE
DIREZIONE GENERALE CURA DELLA PERSONA, SALUTE E WELFARE

Oggetto: AGGIORNAMENTO FEBBRAIO 2019 DEL PRONTUARIO TERAPEUTICO REGIONALE

Autorità emanante: IL RESPONSABILE - SERVIZIO ASSISTENZA TERRITORIALE

Firmatario: LUCA BARBIERI in qualità di Responsabile di servizio

Responsabile del procedimento: Luca Barbieri

Firmato digitalmente

IL DIRIGENTE FIRMATARIO

Richiamati:

- la L.R. 26 novembre 2001, n. 43 "Testo unico in materia di organizzazione e di rapporto di lavoro nella Regione Emilia-Romagna" e ss.mm.ii.;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 2416 del 29 dicembre 2008 relativa agli "Indirizzi in ordine alle relazioni organizzative e funzionali tra le strutture e sull'esercizio delle funzioni dirigenziali. Adempimenti conseguenti alla delibera 999/2008. Adeguamento e aggiornamento della delibera 450/2007" e ss.mm., per quanto applicabile;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 468 del 10 aprile 2017 relativa al "Sistema dei controlli interni nella Regione Emilia-Romagna";
- le circolari del Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta regionale PG/2017/0660476 del 13 ottobre 2017 e PG/2017/0779385 del 21 dicembre 2017 relative ad indicazioni procedurali per rendere operativo il sistema dei controlli interni predisposte in attuazione della deliberazione di Giunta regionale n. 468/2017;
- le deliberazioni della Giunta Regionale n. 56 del 25 gennaio 2016, n. 270 del 29 febbraio 2016, n. 622 del 28 aprile 2016, n. 702 del 16 maggio 2016, n. 1107 del 11 luglio 2016, n. 1681 del 17 ottobre 2016, n. 2344 del 21 dicembre 2016, n. 3 dell'11 gennaio 2017 n. 1059 del 3 luglio 2018 relative all'organizzazione dell'Ente Regione e alle competenze delle Direzioni Generali e dei dirigenti;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1154 del 16 luglio 2018 di "Approvazione degli incarichi dirigenziali conferiti nell'ambito della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare";
- il D.Lgs. n.33/2013 "Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni" e ss.mm;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 122 del 28 gennaio 2019 di "Approvazione Piano triennale di prevenzione della corruzione 2019-2021";

Richiamate inoltre le seguenti deliberazioni di Giunta Regionale:

- n. 1540 del 6 novembre 2006 la quale, nel predisporre l'organizzazione del sistema preposto alla scelta dei farmaci da utilizzare nelle strutture delle aziende sanitarie e degli istituti di ricovero e cura a carattere scientifico della Regione Emilia-Romagna, ha stabilito che il Prontuario Terapeutico Regionale (PTR), elaborato ed aggiornato dalla Commissione Regionale del Farmaco (CRF), è adottato annualmente dalla Giunta Regionale ed aggiornato periodicamente con Determina del Dirigente competente;
- n. 392 del 15 aprile 2015 di approvazione del regolamento della

Commissione;

- n. 1668 del 30 ottobre 2017 "Modalità di adozione degli aggiornamenti del Prontuario Terapeutico Regionale e integrazione dei componenti della Commissione Regionale del Farmaco";
- Richiamato in particolare il paragrafo del regolamento relativo alle modalità di funzionamento della CRF, che dispone che la sintesi delle decisioni assunte dalla CRF in ogni riunione venga predisposta al termine di ogni seduta ed inviata a tutti i componenti per la loro approvazione;

Richiamata le Determinazioni del Direttore Generale cura della persona, salute e welfare:

- n. 4187 del 28/03/2018 "Nomina della Commissione Regionale del Farmaco fino al 29 febbraio 2020";
- n. 1896 del 04/02/2019 "Direttiva in materia di conflitti di interesse dei componenti di commissioni e gruppi di lavoro che svolgono attività di valutazione e decisione su farmaci e dispositivi medici o di elaborazione di linee guida o di percorsi diagnostico terapeutici, attivi all'interno della Direzione Generale Cura della Persona, Salute e Welfare Regione Emilia-Romagna";

Dato atto:

- che la segreteria della Commissione ha provveduto a trasmettere la determina n. 1896/2019 citata a tutti i componenti della commissione, come disposto al punto 8 della determina stessa, preannunciandone apposito approfondimento nel corso della successiva riunione del mese di marzo;
- che l'aggiornamento più recente del PTR è stato adottato con la Determinazione N. 3086 del 20/02/2019, in relazione alle decisioni assunte nella riunione della CRF del 24 gennaio 2019;
- che il 14 febbraio 2019 la CRF ha proceduto ad ulteriore aggiornamento del PTR, così come risulta dalla sintesi delle decisioni assunte, approvata da tutti i componenti della CRF e riportata nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
- che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;

Ritenuto di comunicare alle Aziende sanitarie, trasmettendo loro il presente atto, l'avvenuto aggiornamento del PTR;

Attestato che il sottoscritto dirigente, responsabile del procedimento, non si trova in situazione di conflitto, anche potenziale, di interessi;

Attestata la regolarità amministrativa del presente atto;

DETERMINA

1. di aggiornare il PTR apportando le modifiche indicate nell'Allegato A, parte integrante e sostanziale del presente atto;
2. di dare atto che il PTR aggiornato mediante il recepimento delle modifiche di cui al sopra citato Allegato A risulta composto da un elenco di farmaci e duecentocinquantaquattro documenti contraddistinti da numerazione progressiva, ed è consultabile on line nel portale del Servizio sanitario regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>), nella sezione dedicata ai farmaci;
3. di comunicare alle Aziende sanitarie l'avvenuto aggiornamento del PTR, trasmettendo loro il presente atto;
4. di dare atto infine che, per quanto previsto in materia di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni, si provvederà ai sensi delle disposizioni normative ed amministrative richiamate in parte narrativa.

Luca Barbieri

ALLEGATO A**DECISIONI ADOTTATE NELLA RIUNIONE DELLA COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO DEL GIORNO 14 FEBBRAIO 2019 AI FINI DELL'AGGIORNAMENTO DEL PTR.**

A16AX08 TEDUGLUTIDE – sc, H RRL (prescrizione di un centro ospedaliero specialistico per regione, individuato dalle regioni o province autonome. Specialisti: gastroenterologo), Scheda AIFA cartacea

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato per il trattamento di pazienti di 1 anno di età e oltre affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito dell'intervento.”

INSERIMENTO IN PTR DEL DOC PTR N.318 “SCHEDA REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI TEDUGLUTIDE PER IL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DELL'INTESTINO CORTO (SBS)”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per teduglutide e alla luce degli approfondimenti svolti presso il centro di riferimento regionale per l'insufficienza intestinale cronica benigna (DGR 2076 del 28/11/2000) - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, inserisce il farmaco in Prontuario Terapeutico Regionale. Teduglutide è stato negoziato da AIFA in classe H ricetta ripetibile limitativa, prescrivibile da parte di un unico centro ospedaliero specialistico, individuato da ciascuna regione e dalle province autonome (specialisti: gastroenterologo) attraverso la scheda AIFA cartacea che ne limita la rimborsabilità al “trattamento di pazienti adulti affetti da sindrome dell'intestino corto (SBS). I pazienti devono essere in condizioni stabili dopo fallimento delle terapie riabilitative intestinali convenzionali e dopo un periodo di adattamento dell'intestino a seguito del più recente intervento di resezione intestinale”. Dal momento che non sono stati individuati da AIFA criteri sulla base dei quali valutare l'opportunità di proseguire o interrompere il trattamento, la CRF ha ritenuto di integrare la Scheda AIFA inserendo un campo dove indicare la motivazione a supporto (come campo libero) della prosecuzione della terapia, Doc PTR n.318* “Scheda regionale per la prescrizione di teduglutide per il trattamento della sindrome dell'intestino corto (SBS)”.

La prescrizione è limitata quindi al “Centro di riferimento regionale per l'insufficienza intestinale cronica benigna” presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna e deve avvenire mediante la scheda di prescrizione regionale, elaborata a partire da quella AIFA cartacea, che definisce i criteri di eleggibilità al trattamento in ambito SSN.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

Le prove di efficacia e sicurezza derivano da:

- un RCT (n=83 pz) di fase III: due dosi di teduglutide vs placebo per una durata di 24 settimane e studio di estensione a 52 settimane.

È un RCT di fase III in doppio cieco, randomizzato, a gruppi paralleli, controllati, multicentrici, in pazienti con SBS dovuto a resezione intestinale e che richiedevano nutrizione parenterale (PS- fluidi, elettroliti o nutrienti) almeno 3 volte a settimana da 12 mesi o più. È uno studio di superiorità vs placebo (prima la valutazione della dose da 0,1 mg/Kg/die poi quella da 0,05 mg/Kg/die). Era prevista una analisi nella popolazione intention to treat.

La popolazione al baseline aveva in media 48,8 aa; BMI medio di 21,5 Kg/m²; come cause di resezione più frequenti: morbo di Crohn 36%, infarto intestinale 30%.

L'esito primario era inizialmente la percentuale di pazienti che avevano una riduzione dal baseline di ≥ 20% del volume di nutrizione parenterale (è stato scelto il 20% perché si traduce mediamente nell'eliminazione di 1 giorno a sett. di nutrizione parenterale) alla settimana 20 e 24. Poi dopo modifica del protocollo (dopo una revisione indipendente del protocollo da un panel con competenze statistiche e regolatorie prima della chiusura del database) l'esito primario era diventato: percentuale di pazienti che ottenevano il criterio di punteggio di risposta graduale (GRS) che teneva conto sia dell'intensità che della durata della risposta. Gli esiti secondari prevedevano: numero e percentuale di pazienti che rispondono alla terapia; riduzione assoluta dal baseline di nutrizione parenterale;

raggiungimento di almeno un giorno di riduzione di nutrizione parenterale settimanale; o totale svezzamento; esiti di sicurezza.

Il disegno dello studio prevedeva diverse fasi di ottimizzazione e stabilizzazione prima della randomizzazione, poi i pazienti erano assegnati a 3 bracci: teduglutide 0,1 mg/Kg/die (N=32); teduglutide 0,05 mg/Kg/die (N=35); placebo N=16. L'esito primario non è stato raggiunto, teduglutide a più alto dosaggio (0,1 mg/Kg/die) non ha dimostrato la superiorità verso placebo (p=0,16); mentre è stata raggiunta la superiorità della teduglutide a dose più bassa (0,05 mg/Kg/die) verso placebo (p=0,007). Tra gli esiti secondari: 3 pazienti nel gr. teduglutide hanno completamente interrotto il supporto di parenterale; la percentuale di pazienti che rispondevano al trattamento ($\geq 20\%$ riduzione dal baseline alla sett. 20 fino alla 24 sett.): TED 0,1 mg/kg/die 25% (88/32) vs placebo 6% (1/16) p=0,17; TED 0,05 mg/kg/die 46% (16/35) vs placebo 6% (1/16) p=0,005.

Entrambi i bracci di trattamento con teduglutide continuavano nello studio di estensione, che prevedeva una valutazione della sicurezza, tollerabilità, ed efficacia a 52 settimane.

Alla sett. 52, il 68% di teduglutide 0,05 mg/Kg/die e 52% di teduglutide 0,1 mg/Kg/die hanno avuto una

riduzione di più del 20% di nutrizione parenterale (PS), con una riduzione di 1 giorno o più di PS nel 68% e 37% dei pz; 4 pazienti hanno raggiunto una completa indipendenza dal supporto parenterale.

- un RCT (STEPS su 86 pz) di fase III teduglutide vs placebo per una durata di 24 settimane e studio di estensione a 2 anni (STEPS-2).

È un RCT di fase III multicentrico, randomizzato, doppio cieco, controllato con placebo, a gruppi paralleli, in pazienti adulti con sindrome dell'intestino corto (SBS) dovuto a resezione intestinale e che richiedevano, da almeno 12 mesi continuativi per più di 3 volte a settimana, un supporto di nutrizione (PS) – nutrizione parenterale e/o fluidi. Era prevista una stratificazione per livelli di PS al baseline (≤ 6 o >6 L/sett). L'analisi è stata svolta sulla popolazione intention to treat.

L'esito primario prevedeva la percentuale di pazienti che ottenevano una risposta (dal 20% al 100% di riduzione del volume di PS settimanale) alla settimana 20 e la mantenevano alla settimana 24.

Tra gli esiti secondari vi erano: variazione percentuale e assoluta nei volumi di nutrizione, il numero di pazienti che interrompevano la PS, esiti di sicurezza. Come esiti esplorativi vi era invece la riduzione nei giorni di supporto parenterale.

La popolazione al baseline aveva in media 50,3 anni, BMI 22,4 kg/m², come causa di resezione intestinale vi era infarto intestinale: 34%; morbo di Crohn: 21%, volvolo: 11%.

Il disegno dello studio prevedeva diverse fasi di ottimizzazione e stabilizzazione prima della randomizzazione, poi i pazienti erano assegnati a 2 bracci: teduglutide 0,05 mg/Kg/die (N=43); placebo (N=43). L'esito primario era raggiunto dal 63% dei pazienti nel gruppo teduglutide e dal 30% nel gruppo placebo (P= 0,002)

Tra gli esiti secondari – la variazione del volume di PS dal baseline, a tutte le visite, risultava superiore e statisticamente significativa nel gruppo teduglutide rispetto al placebo.

Per quanto riguarda invece l'esito esplorativo - riduzione nei giorni di supporto parenterale: la percentuale di pazienti con 1 giorno o più di riduzione della PS settimanale alla sett. 24 era superiore e statisticamente significativo nel gruppo teduglutide (54%, n=21/39; 13 con 1 giorno in meno; 8 con ≥ 2 giorni in meno) rispetto al placebo (23%, n=9/39; 6 con 1 giorno in meno; 3 con ≥ 2 giorni in meno).

I pazienti che avevano completato le 24 settimane dello studio STEPS (TED/TED gruppo teduglutide proseguiva con teduglutide, N=37; PBO/TED gruppo placebo veniva convertito a teduglutide, N=39; NT/TED 12 pazienti che non erano stati trattati nello studio STEPS venivano arruolati direttamente a teduglutide), proseguivano nello studio di estensione in aperto di due anni (STEPS-2).

Venivano indagati: esiti di efficacia (variazione del volume di PS dal baseline, percentuale di pazienti che raggiungevano una risposta ($\geq 20\%$ riduzione del volume di PS dal baseline), durata della risposta, riduzione dei giorni di PS per settimana, numero di pazienti che raggiungono l'indipendenza dalla PS) ed esiti di sicurezza.

Il 74% (65/88) dei pazienti ha completato lo studio e la risposta clinica è stata raggiunta da 28/30 (93%) dei pazienti nel gr. TED/TED, 16/29 (55%) nel gr PBO/TED e 4/6 (67%) nel gr NT/TED; 13 pazienti hanno

raggiunto la completa autonomia dal supporto parenterale. Lo studio non presentava analisi statistiche per questi esiti di efficacia e sicurezza.

Per quanto riguarda la sicurezza, il CHMP di EMA ha concluso che la teduglutide avesse un accettabile profilo di sicurezza per una durata di trattamento fino ad un anno, prevedendo anche che la ditta metta in atto un programma di studi osservazionali per valutare la sicurezza a lungo termine del farmaco, in particolare riguardo ai potenziali rischi (riscontrati su studi pre-clinici) di induzione di neoplasie.

La maggior parte degli eventi avversi riportati negli studi erano di grado lieve-moderato, solo in un terzo dei casi erano considerati gravi. Nella maggior parte dei pazienti si sono verificate affezioni correlate all'apparato gastrointestinale o infezioni causate dall'uso del catetere.

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.95 "SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL FARMACO IVABRADINA E MODULO RICHIESTA FARMACO"

DECISIONE DELLA CRF

La CRF decide di aggiornare il Modulo di richiesta di ivabradina (Allegato al Documento PTR n. 95*, scheda di valutazione di ivabradina), inserendo per il dosaggio da 5 mg la informazione che tale dosaggio è disponibile come compresse divisibili.

Tale decisione viene assunta al fine di favorire la erogazione della confezione appropriata da parte dei punti di erogazione diretta a fronte della prescrizione della posologia di 2,5 mg x 2/die, utilizzata in alcune categorie di pazienti (es. pazienti con una frequenza cardiaca < 50 bpm).

L01XC16 DINUTUXIMAB BETA – ev, H OSP, REGISTRO WEB BASED AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: "trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablative e trapianto di cellule staminali nonché in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua. Prima del trattamento del neuroblastoma recidivante, qualsiasi malattia in fase di progressione attiva dovrebbe essere stabilizzata mediante altre misure adeguate. In pazienti con una storia clinica di malattia recidivante/refrattaria e in pazienti che non hanno conseguito una risposta completa dopo una terapia di prima linea, deve essere associato a terapia con interleuchina-2 (IL-2)."

INNOVATIVITA' TERAPEUTICA per l'indicazione "trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablative e trapianto di cellule staminali".

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza, inserisce il farmaco dinutuximab beta in PTR "nel trattamento del neuroblastoma ad alto rischio in pazienti a partire dai 12 mesi di età che sono stati precedentemente sottoposti a chemioterapia di induzione conseguendo almeno una risposta parziale, seguita da terapia mieloablative e trapianto di cellule staminali nonché in pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario, con o senza malattia residua." Il farmaco è classificato H OSP e la prescrizione deve avvenire attraverso il relativo registro web based AIFA.

MOTIVAZIONI DELLA CRF

La CRF ha preso visione della scheda di valutazione di innovatività di AIFA su dinutuximab beta e ne ha condiviso i contenuti. Come riportato nel report di valutazione il **bisogno terapeutico** è stato definito massimo in assenza di alternative terapeutiche sia per il mantenimento della risposta dopo trapianto di cellule staminali emopoietiche nei pazienti con neuroblastoma ad alto rischio sia nei pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivante o refrattario. Alla luce delle evidenze disponibili, il **valore terapeutico aggiunto** è stato definito importante in entrambi i setting di malattia (beneficio a 3 anni (alto rischio) e a 5 anni (recidivato/refrattario) rispetto ai controlli storici). Per l'indicazione nei pazienti ad alto rischio (qualità delle prove: moderata) è stata attribuita l'innovatività piena, mentre nei pazienti con storia clinica di

neuroblastoma recidivato o refrattario la disponibilità di studi soli osservazionali e la qualità delle prove definite molto basse non ha permesso di attribuire l'innovatività.

Setting pazienti ad alto rischio

Lo studio (Studio APN311-302) registrativo di dinutuximab beta, un anticorpo monoclonale rivolto verso l'antigene disialoganglioside (GD2) sovraespresso nelle cellule di neuroblastoma, è uno studio randomizzato controllato su 370 bambini (età mediana: 3 anni) con neuroblastoma ad alto rischio già sottoposti a chemioterapia intensiva, terapia mieloablattiva con trapianto di cellule staminali e radioterapia. Nello studio i pazienti sono stati randomizzati (1:1) a ricevere nella fase di mantenimento post trapianto, Dinutuximab + acido retinoico + IL 2 vs Dinutuximab + acido retinoico. L'esito primario, event free survival (EFS) a 3 anni non è risultato diverso, in modo statisticamente significativo, fra i due bracci di trattamento (55% vs 61%, $p = 0,3$), analogamente il dato sulla sopravvivenza globale ha mostrato un tasso di OS a 3 anni del 64% e 69% rispettivamente nei due bracci ($p: 0,61$), l'aggiunta dell'IL-2 non modifica in modo significativo l'effetto di dinutuximab + acido retinoico sugli esiti EFS e OS; si evidenzia in entrambi i bracci di trattamento una percentuale di risposta di OS a 3 anni (64% e 69%) più alta rispetto allo storico (Tasso di OS a 5 aa: 30% - Matthay 99).

I dati di efficacia di dinutuximab si basano però su uno studio precedente (Yu et al. N Engl J Med 2010) che aveva dimostrato il vantaggio di dinutuximab in associazione ad acido retinoico e IL-2 rispetto ad acido retinoico in monoterapia (standard di trattamento dell'epoca). In tale studio sono stati inclusi 226 bambini (età ≥ 18 mesi nel 96% dei casi) con neuroblastoma ad alto rischio (già sottoposti a chemioterapia intensiva, terapia mieloablattiva con trapianto di cellule staminali e radioterapia) per un follow up mediano di 2.1 anni. L'esito a due anni dell'Event free Survival (EFS) è stato del 66% per il gruppo di trattamento con dinutuximab Vs il 46% con lo Standard ($p=0,01$). In termini di sopravvivenza globale, l'aggiunta di dinutuximab a isotretinoina e IL-2 ha mostrato un vantaggio a 2 anni di circa il 10% rispetto all'uso di acido retinoico in monoterapia, con tassi di OS rispettivamente nei due gruppi di 86% e 75% ($p=0,02$).

Inoltre, sono stati valutati da EMA, i dati osservazionali di confronto della terapia con dinutuximab in aggiunta alla terapia mieloablattiva (370 pazienti) rispetto ad *un controllo storico* costituito principalmente dalla sola terapia Mieloablattiva (450 pazienti). Il risultato dell'analisi ha mostrato un tasso di OS a 5 anni del 65% nel gruppo dinutuximab vs il 50% nel gruppo di controllo ($p: 0,0001$).

I dati a supporto dell'indicazione nei pazienti con storia clinica di neuroblastoma recidivato o refrattario (malattia rara) derivano principalmente da uno studio osservazionale di recente pubblicazione (Mueller 2017). Si tratta di uno studio a braccio singolo, derivante da un'expanded access program (APN 311-303) su 53 bambini con neuroblastoma recidivato o refrattario (29 recidivati; 19 refrattari, 5 front line) trattati con dinutuximab dopo trapianto autologo. I casi relativi ai pazienti recidivati (n. 29) sono stati successivamente confrontati rispetto ad un controllo storico (n. 28 casi esposti a nessun trattamento, Garaventa 2009). Il tasso di OS a 3 anni è risultato del 55% vs il 24% del controllo storico ($p=0,0009$).

Tassi di sopravvivenza globale analoghi sono stati riscontrati in un'altra analisi osservazionale che ha confrontato i dati cumulativi di due studi a braccio singolo (APN311- 202 e 303), complessivamente su 48 pazienti esposti a dinutuximab, rispetto ad un controllo storico (n. 52 pazienti esposti a nessun trattamento). Il tasso di OS a 3 anni è risultato del 50% vs il 28% del controllo storico ($p=0,0302$).

Riguardo agli aspetti di sicurezza osservati nello studio di Yu, il regime immunoterapico è stato associato ad importanti eventi avversi, fra questi, i principali sono stati: dolore neuropatico (52% vs 6%), sindrome da permeabilità capillare acuta (23% vs 0%), reazioni di ipersensibilità (25% vs 1%), ipotensione (18% vs 0%), febbre (39% vs 6%), infezioni (39% vs 22%), ipokaliemia (35% vs 2%), iponatriemia (23 vs 4%).

L'analisi globale del profilo di sicurezza derivata da studi non controllati o dallo studio registrativo presentato all'EMA, riporta i risultati osservati in 541 pazienti con neuroblastoma ad alto rischio o con neuroblastoma recidivato/refrattario trattati con dinutuximab. I risultati mostrano che il profilo di tossicità di dinutuximab è risultato sovrapponibile a quanto già riportato in letteratura. In particolare il dolore (77% dei casi), è stato gestito con la somministrazione di morfina per via parenterale; negli studi con dinutuximab in infusione continua, la percentuale di pazienti con dolore passava dal 90% del primo giorno al 60% del 5° giorno del ciclo. Altri eventi avversi riportati erano: febbre (88%), reazioni di ipersensibilità (63%), sindrome da permeabilità capillare (40%), ipotensione (39%), vomito (57%), e diarrea (51%).

L'EMA ha concluso l'iter registrativo con una approvazione in circostanze eccezionali e con la richiesta di un registro per la raccolta di dati di sicurezza a lungo termine.

**L01XE16 CRIZOTINIB – os, H RNRL su prescrizione di centri ospedalieri o specialista oncologo, pneumologo, internista
REGISTRO WEB BASED AIFA**

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per:

- Il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato.”

**FARMACI PER IL TUMORE POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE (NSCLC) IN STADIO AVANZATO
POSITIVO PER ROS 1**

DECISIONE DELLA CRF

La CRF inserisce in PTR l'estensione di indicazione di crizotinib per “il trattamento di pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) positivo per ROS1 in stadio avanzato” in accordo con la raccomandazione elaborata dal Panel GReFO, di seguito riportata:

1. Trattamento: Crizotinib

Raccomandazione: “Nei pazienti adulti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente avanzato o metastatico positivo per ROS1, **crizotinib deve/potrebbe** essere utilizzato”.

Raccomandazione **POSITIVA SPLIT fra forte e debole**, formulata sulla base di evidenze considerate di qualità **BASSA** e di un rapporto benefici/rischi **FAVOREVOLE**.

Indicatore di uso atteso: in via di definizione.

N03AX23 BRIVARACETAM – ev, C OSP

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato come terapia aggiuntiva nel trattamento delle crisi ad esordio parziale con o senza generalizzazione secondaria in adulti, adolescenti e bambini a partire dai 4 anni di età con epilessia.”

DECISIONE DELLA CRF

Nella riunione di novembre 2018 la CRF ha espresso parere favorevole all'inserimento in PTR delle formulazioni per somministrazione orale di brivaracetam, al fine di rendere disponibile una ulteriore opzione per il trattamento in add on della epilessia con crisi parziali, non adeguatamente controllate dalla terapia con altri antiepilettici nei pazienti a partire dai 16 anni di età.

La CRF, a completamento della decisione già assunta, esprime parere favorevole all'inserimento in PTR anche della formulazione ev di brivaracetam, al fine di consentirne l'utilizzo anche nei pazienti transitoriamente impossibilitati a deglutire, analogamente a quanto già deciso per gli altri antiepilettici della stessa classe, levetiracetam e lacosamide.

NON INSERIMENTO IN PTR

N05AH01 LOXAPINA – inal, H OSP, PT AIFA

INDICAZIONE TERAPEUTICA: “controllo rapido dello stato di agitazione da lieve a moderato in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare. I pazienti devono ricevere il trattamento abituale immediatamente dopo il controllo dei sintomi acuti di agitazione.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato le prove di efficacia e sicurezza disponibili per loxapina inalatoria (loxapina in inalatore Staccato®) per l'uso nel “controllo rapido dello stato di agitazione, da lieve a moderato, in pazienti adulti affetti da schizofrenia o disturbo bipolare”, ha espresso parere non favorevole all'inserimento del farmaco in PTR.

MOTIVAZIONE DELLA CRF

L'agitazione psicomotoria rappresenta un quadro clinico eterogeneo, caratterizzato da eccessiva attività motoria con una forte tensione interna e un aumento dell'attività ideativa-emotiva-comportamentale fino alla perdita di controllo sulle azioni, sul pensiero e sul linguaggio che si associa a condizioni medico-chirurgiche diverse, incluse patologie propriamente psichiatriche.

Nei casi in cui l'approccio relazionale non ottiene da solo il controllo dei sintomi, il principale scopo del trattamento farmacologico è di supporto, al fine di ottenerne un controllo rapido per prevenirne l'evoluzione a comportamenti di aggressività auto o etero-diretta. I farmaci utilizzati sono gli antipsicotici e/o le benzodiazepine, somministrati per via orale o parenterale. Le principali LG raccomandano di privilegiare, ove possibile, la via orale in quanto meno invasiva e meglio accettata dal paziente.

La loxapina è un antipsicotico da lungo tempo disponibile in altri paesi e recentemente negoziato da AIFA che si assume attraverso un dispositivo inalatorio (Staccato®) con l'obiettivo di ottenere una maggior rapidità di assorbimento (attraverso l'apparato respiratorio) e di ridurre i tempi di insorgenza d'azione. L'inalatore è costituito da un alloggiamento di plastica all'interno del quale è presente una piastra metallica su cui è depositato uno strato sottile di loxapina. L'inalazione da parte del paziente attiva il riscaldamento della piastra e la conseguente vaporizzazione istantanea del film di loxapina. I vapori del farmaco a contatto con il respiro si raffreddano e ricondensano a formare un aerosol che viene assorbito attraverso i polmoni. Una luce verde si accende al momento della attivazione del dispositivo Staccato®; il suo spegnimento indica che l'inalazione è avvenuta correttamente. Una volta attivato il dispositivo va comunque utilizzato entro 15 minuti, in caso contrario si disattiva automaticamente.

Studi registrativi. La registrazione di loxapina Staccato® è avvenuta mediante procedura centralizzata e si è basata principalmente sui risultati di 2 RCT di fase III in doppio cieco in cui il farmaco (dosaggi: 4,5 e 9,1 mg) è stato confrontato con placebo. Gli studi sono stati condotti su un totale di 658 pazienti con schizofrenia (Studio 004-301) o con disturbo bipolare di tipo I (Studio 004-302) afferenti al PS psichiatrico o generale o ricoverati per agitazione acuta ed in grado di fornire il consenso informato.

Entrambi gli studi prevedevano la possibilità di somministrare fino a 3 dosi complessive di farmaco, la seconda e la terza a distanza rispettivamente di 2 e 4 ore rispetto alla prima, oppure lorazepam per via intramuscolare come trattamento di salvataggio. I pazienti che ricevevano il lorazepam non avevano poi accesso alla dose successiva del farmaco in studio, inoltre la eventuale somministrazione della benzodiazepina poteva avvenire non prima di 2 ore dalla somministrazione della 1° dose del farmaco in studio, ovvero dopo la valutazione dell'esito primario di efficacia. Questo era rappresentato dalla variazione del punteggio sulla scala PANSS-EC¹ a 2 ore dalla somministrazione del trattamento in studio.

L'esito secondario principale era rappresentato per entrambi gli studi dalla variazione dello score CGI-I² a 2 h dopo la dose 1 del trattamento in studio.

Principali risultati:

Variatione del punteggio sulla scala PANSS-EC (esito primario di efficacia) a 2 ore dalla somministrazione: sia nello studio in pazienti con schizofrenia che nello studio in pazienti con disturbo bipolare di tipo I, loxapina Staccato® in entrambi i dosaggi è risultata più efficace del placebo (in modo statisticamente significativo) nel ridurre il punteggio PANSS-EC.

- *Pazienti con schizofrenia:* il punteggio PANSS-EC si è ridotto di 8-8,7 punti con loxapina 4,5 mg o 9,1 mg, rispettivamente, vs 5,8 punti con placebo, con una differenza assoluta di 2,2-2,9 punti su 30 punti;
- *Pazienti con disturbo bipolare di tipo I:* il punteggio PANSS-EC si è ridotto di 8,2-9,2 punti con loxapina 4,5 mg o 9,1 mg, rispettivamente, vs 4,7 punti con placebo, con una differenza assoluta di 3,5-4,5 punti su 30 punti;

¹ **Scala PANSS-EC:** scala a 30 punti che misura i seguenti item legati alla agitazione: scarso controllo degli stimoli, tensione ostilità, rifiuto di collaborare e eccitazione. Il punteggio va da un minimo di 5 punti (=sintomi assenti) a un massimo di 35 punti (=sintomi presenti massimamente)

² **Scala CGI-I:** viene utilizzata per valutare la variazione nello stato di agitazione vs baseline. Il punteggio va da 1 (=estremamente migliorato) a 7 (=estremamente peggiorato)

Punteggio CGI-I a 2 ore dalla somministrazione:

in entrambi gli studi il punteggio CGI-I a 2 ore dalla somministrazione è risultato più basso nei bracci con trattamento attivo rispetto al placebo.

- *Pazienti con schizofrenia*: il punteggio CGI-I medio a 2 ore dalla somministrazione era rispettivamente pari a 2,3 e 2,8, rispettivamente con loxapina 4,5 mg e 9,1 mg e a 2,1 con placebo, con una differenza assoluta tra i bracci che pur statisticamente significativa, era pari a 0,2-0,7 punti su 7 punti.

La percentuale di pazienti responder (CGI-I score pari a 1 o 2) è stata rispettivamente del 56,9% con loxapina 4,5 mg, del 66,9% con loxapina 9,1 mg e al 35,7% con placebo; la differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa per entrambi i bracci;

- *Pazienti con disturbo bipolare di tipo I*: il punteggio CGI-I medio a 2 ore dalla somministrazione era rispettivamente pari a 1,9 e 2,1, rispettivamente con loxapina 4,5 mg e 9,1 mg e a 3,0 con placebo, con una differenza assoluta tra i bracci che, pur statisticamente significativa, era pari a 0,9-1,1 punti su 7 punti.

La percentuale di pazienti responder (CGI-I score pari a 1 o 2) è stata pari, rispettivamente, al 66,3% con loxapina 4,5 mg, al 74,3% con loxapina 9,1 mg e al 27,6% con placebo; la differenza rispetto al placebo era statisticamente significativa per entrambi i bracci.

Studio verso aripiprazolo (studio PLACID). Un ulteriore RCT, successivo alla registrazione di loxapina Staccato®, multicentrico, in singolo cieco, ne ha valutato l'efficacia rispetto ad aripiprazolo somministrato per via i.m. Lo studio condotto in 357 pazienti adulti con schizofrenia (83,2% dei pazienti) o disturbo bipolare di tipo I (16,8% dei pazienti) aveva lo scopo di dimostrare la superiorità verso il comparator in termini di tempo alla risposta (ottenimento di un punteggio CGI-I di 1 o 2) misurato nelle 2 ore successive alla somministrazione.

La percentuale di pazienti responder è stata valutata tra gli esiti secondari.

I bracci dello studio presentavano uno sbilanciamento rispetto alla gravità (valutata dallo sperimentatore) dello stato di agitazione all'arruolamento, in particolare nel braccio loxapina la percentuale di pazienti con agitazione moderata era numericamente inferiore a quella del braccio aripiprazolo (62% e 70,2% dei pazienti rispettivamente) mentre era più alta la percentuale di pazienti con agitazione marcata (34,1% e 28,7%) e grave (3,9% e 1,1%).

Principali risultati

Tempo mediano alla risposta (esito primario): è stato di 50 minuti nel braccio loxapina Staccato® e di 60 minuti nel braccio aripiprazolo i.m., differenza assoluta 10 minuti, 95% CI da 0 minuti a 30 minuti non statisticamente significativa.

Percentuale di pazienti responder (esito secondario): la percentuale di pazienti responder è risultata significativamente più alta nel braccio loxapina nei primi 60 minuti dalla somministrazione, mentre non si sono osservate differenze statisticamente significative tra 60 minuti e 2 ore.

Dai risultati delle prove di efficacia sopra esposte la CRF ha espresso le seguenti considerazioni:

- nei principali studi registrativi di loxapina Staccato® pur avendo il farmaco ottenuto un risultato statisticamente significativo rispetto al placebo in termini di riduzione del punteggio relativo allo stato di agitazione (primario degli studi), l'entità del beneficio è da considerare scarsamente rilevante dal punto di vista clinico (3-5 punti su 30). Anche in termini di miglioramento del punteggio medio sulla scala CGI-I la differenza rispetto al placebo è stata al massimo di 1,1 punti su 7;
- non sono inoltre disponibili studi di confronto diretto con "formulazioni orali" di antipsicotici (es. promazina, aloperidolo, olanzapina, aripiprazolo...) che sono di prima scelta secondo quanto raccomandato dalle principali linee guida;
- nell'unico studio di confronto diretto disponibile, loxapina Staccato® è stata confrontata con aripiprazolo somministrato per via intramuscolare. L'esito primario dello studio era rappresentato dal

tempo mediano alla risposta che è risultato ridotto di soli 10 minuti senza che tale differenza abbia raggiunto la significatività statistica.

Sulla base di tali considerazioni, al momento la Commissione ritiene che siano necessarie ulteriori prove a supporto di un reale vantaggio di loxapina rispetto alle alternative attualmente disponibili.

A04AD12 APREPITANT – os, H RRL

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in bambini, bambini che muovono i primi passi e lattanti da 6 mesi a meno di 12 anni di età.”

A10AE06 INSULINA DEGLUDEC – sc, A RRL, PT AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall’età di 1 anno.”

AGGIORNAMENTO DEL DOC PTR N.255 “PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI INSULINA DEGLUDEC E INSULINA DEGLUDEC/LIRAGLUTIDE”

J05AG03 EFAVIRENZ– os, H RNRL su prescrizione specialista infettivologo

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus HIV-1.”

J05AX09 MARAVIROC – os, H RNRL su prescrizione specialista infettivologo

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg, già trattati che presentano un’infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5).”

J05AX12 DOLUTEGRAVIR – os, H RNRL su prescrizione specialista infettivologo, PT AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con più di 6 anni di età con infezione da virus HIV.”

L01XC11 IPILIMUMAB – ev, H OSP , REGISTRO WEB BASED AIFA

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “in monoterapia è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.”

L01XE10 EVEROLIMUS - os, A RNRL, PT, PHT

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: “è indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti dai 2 anni di età in su con crisi epilettiche focali refrattarie, con o senza generalizzazione secondaria, associate a complesso sclerosi tuberosa (TSC).”

L04AB04 ADALIMUMAB – sc, H RRL

NUOVA INDICAZIONE TERAPEUTICA: ““nel trattamento di uveiti croniche pediatriche non infettive nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o nei quali la terapia convenzionale è inappropriata.”

DECISIONE DELLA CRF

La CRF, dopo aver valutato l’istruttoria proposta dalla Segreteria scientifica, esprime parere favorevole all’inserimento in PTR della estensione delle indicazioni terapeutiche per età negoziate da AIFA per i seguenti farmaci già presenti in PTR:

- aprepitant nella “prevenzione della nausea e del vomito associati a chemioterapia oncologica altamente e moderatamente emetogena in bambini, bambini che muovono i primi passi e lattanti da 6 mesi a meno di 12 anni di età”;
- insulina degludec nel “trattamento del diabete mellito in adulti, adolescenti e bambini dall’età di 1 anno.”

- efavirenz *“in associazione nel trattamento antivirale di adulti, adolescenti e bambini, dai 3 mesi di età o più e con peso corporeo di almeno 3,5 kg, infetti dal virus HIV-1.”*
- maraviroc *“in associazione con altri medicinali antiretrovirali, è indicato per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini dai 2 anni di età in poi e che pesano almeno 10 kg, già trattati che presentano un’infezione documentata causata solo dal virus HIV-1 con tropismo per il recettore C-C per le chemochine di tipo 5 (CCR5).”*
- dolutegravir *“in associazione con altri medicinali antiretrovirali per il trattamento di adulti, adolescenti e bambini con più di 6 anni di età con infezione da virus HIV.”*
- ipilimumab *“in monoterapia è indicato per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore a 12 anni.”*
- everolimus nelle *“crisi epilettiche refrattarie associate a complesso sclerosi tuberosa (TSC). E' indicato come trattamento aggiuntivo per pazienti dai 2 anni di età in su con crisi epilettiche focali refrattarie, con o senza generalizzazione secondaria, associate a complesso sclerosi tuberosa (TSC).”*
- adalimumab *“nel trattamento di uveiti croniche pediatriche non infettive nei pazienti dai 2 anni di età che hanno avuto una risposta inadeguata o sono intolleranti alla terapia convenzionale o nei quali la terapia convenzionale è inappropriata.”*

La CRF aggiorna di conseguenza il Doc PTR n.255* *“Piano terapeutico regionale per la prescrizione di insulina degludec e insulina degludec/liraglutide”*.

I documenti PTR n. 95, n.255* e n.318*, sono agli atti del Servizio Assistenza Territoriale e consultabili on-line nel portale del Servizio Sanitario Regionale dell'Emilia-Romagna (<http://salute.regione.emilia-romagna.it/>)*